

Année 1955

N°
648

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Simone CHAUD

Née le 11 Janvier 1928 à SANCEY-LE-GRAND. (Doubs)

Présentée et soutenue publiquement le

TITRE

MISE AU POINT SUR L'HEMOPHILIE B.

Président :

Monsieur le Professeur P. CHEVALLIER

Editions : A.G.E.M.P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : CHAUD

Prénom : Simone

Date de soutenance :

N°

1

Simone CHAUD -
Mise au point sur
l'Hémophilie B -
PARIS Dact. in 4° 39 p.
Thèse Med. (Et) 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P.

2

Simone CHAUD -
Mise au point sur
l'Hémophilie B -
PARIS Dact. in 4° 39 p.
Thèse Med. (Et) 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P.

3

Simone CHAUD -
Mise au point sur
l'Hémophilie B -
PARIS Dact. in 4° 39 p.
Thèse Med. (Et.) 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P.

4

Simone CHAUD -
Mise au point sur
l'Hémophilie B -
PARIS Dact. in 4° 39 p.
Thèse Med. (Et.) 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552212_0041

Année 1955

N°

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Simone CHAUD

Née le 11 Janvier 1928 à SANCEY-LE-GRAND (Doubs)

Présentée et soutenue publiquement le

TITRE

MISE AU POINT SUR L'HEMOPHILIE B.

Président :

Monsieur le Professeur P. CHEVALLIER

Editions : A.G.E.M.P.



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUERY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER (E.), OMREDANNE, SANNIE, SELARY, TANCEN.

DOYEN..... Léon BINET.
(membre de l'Institut)

ASSESSUR..... Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique.....	DELARUE (A.)
Bactériologie.....	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHALET-BERT (P.)
Biologie Médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUCUENIN (R.)
Carcinologie.....	OBERLING (C.)
Chimie médicale.....	N...
	(Hôtel-Dieu..... BROCCQ (P.)
Cliniques	(Broussais..... DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Chirurgicales	(Salpêtrière..... MONDOR (H.)
	(Cochin..... QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique ...	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E)
Clinique de Chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (H)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Puériculture	LELONG (H)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
	(Hôtel-Dieu
Cliniques	(Bichat
médicales	(Cochin
	(Broussais
Clinique médicale d'Hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR VALLERY-RADOT (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (L)

	{ Tarnier	LANTUEJOUL (P)
	{ Baudelocque	LEVY-SOLAL (E)
Cliniques	{ Port-Royal	LACOMME (M)
obstétricales		VELTER (E)
Clinique ophtalmologique		AUBIN (A)
Clinique oto-rhino-laryngologique		
Clinique physio-pathologique des problèmes		
alimentaires (chaire à titre personnel)		RICHET (C)
Clinique psychiatrique infantile		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale		COSTE (F)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique		FEY (B)
Embryologie		GIROUD (A)
Génétique		LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie		MOUQUIN (M)
Histologie		CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de première enfance		CATHALA (J)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C)
Médecine du Travail		DESOILLE (H)
Médecine Légale		PINDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GAILLARD (H)
Pathologie chirurgicale		MENEGAUX (G)
Pathologie exotique		LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologique expérimentale		
(Chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		BARIETY (N)
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (J)
Pédiatrie sociale		MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R)
Physico-Chimie médicale (Chaire à titre personnel) ..		DOGNON (A)
Physiologie		BINET (L)
Physique médicale		STROHL (A)
Radiologie médicale		DESGREZ (R)
Technique chirurgicale		MOULONGUET (P)
Thérapeutique		TURPIN (R)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie	(DEBEYRE (J)
Anatomie Pathologique	(DELMAS (A) Pr.s.ch.
	(N...
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Mlle P. Pr.s.ch.
	(BUSSER (F)
	(GOUYGOU (C)
Bactériologie	(FASQUELLE (R)
	(NEVOT (A)
Bilogie Médicale	(BOURLIERE (F)
Chimie Médicale	(ETTORI (J) Pr.s.ch.
	(JAYLE (M.F.) Pr.s.ch.
	(SCHAPIRA (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (F)

Histologie	(BULLIARD (H) Pr. s. ch. (COUJARD (H) (N ...
Hydrologie	DUBRAY (C)
Hygiène	(BOYER (J) (DEPARIS (H)
Médecine Légale et du Travail	(DEROBERT (L) (GAULTIER (M) (HADENQUE (A)
Neuro-Chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	SEZE (S. de)
Obstétrique	(CRASSET (J) (LEPAGE (F) (MAYER (M) (MERCIER (R) (MORIN (P) (RAVINA (J) (VARANGOT (J)
Ophthalmologie	(OFFRENT (G) (DESVIÈRES (P)
Orthopédie	JUDET (R)
Oto-Rhino-Laryngologie	(HALPHEN (E) Pr.s.ch. (AUBRY (M) (MADURO (R)
Parasitologie	(BRUMPT (L) (CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	(ABOULKER (P) (BAUMANN (J) (COSSET (J) (HUGUIER (J) (LAURENCE (G) (LEGER (L) (LORTAT-JACOB (J) (OLIVIER (Cl) (PABOVANI (P) (PCILLEUX (M) (ROUX (H) (RUDLER (J.C.) (VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale	N...
Pathologie médicale	BERNARD J. (BOUDIN (G) (CASTAIGNE (P) (COMTE (M) (DECOURT (J) (DOMART (A) (DREYFUS (Gilbert) (FAUVERT (R) (HAMBURGER (J) (KOURILSKY (R) (LAMOTTE (M) (LAROCHÉ (C) (MILLIEZ (P) (PEQUIGNOT (H) (PIERREAU (M) (RAMBERT (P) (THIEFFRY (St) (TURLAF (J)

Pédiatrie	{ JOSEPH (R) LAPLANE (R) N....
Pharmacologie	{ LEVY (Mlle J.) Pr.s.ch. CHEYMOL (J.H.) Pr.s.ch.
Physiologie	{ BARGETON (D) Pr.s.ch. PARROT (J.L.)
Physique Médicale	{ DJOURNO (A) Pr.s.ch. GOUGEROT (L)
Pncumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Psychiâtrie	BARUK (H)
Psychiâtrie infantile	MICHAUX (L)
Stomatologie	{ CERNEA (P) CHAPUT (Mme A)
Thérapeutique	PERRAULT (chargé de l'enseignement)
Urologie	KUSS (R)

III - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (Clinique Chirurgicale),
LE LORIER V (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.
Clinique Chirurgicale	AMELINE (A) PATEL (J) SICARD (A)
Clinique Médicale	BROUET (G) CACHERA (R) HAGUENEAU (M) Pr.s.ch. MARCHAL (G) SOULIE (E)
Clinique Obstétricale	ECALLE (G)
Clinique Ophthalmologique	RENARD (G)
Clinique Urologique	COUVELAIRE (R)

	MM.
Secrétaire Général de la Faculté	MOREL (J)
Secrétaire	Mlle CHAINTEUIL (G)

Conservateur, chargé de la direction	Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	Milles DUMAITRE (P), LE NOIR (G), METIN (F), QUIEVREUX (E).

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de ma Mère,

A mon Père,

A ma Famille et à tous mes Amis,

A mon fiancé et à sa lointaine famille.

A monsieur le Professeur P. CHEVALLIER

Chef de service à la Clinique des
Maladies du Sang de l'Hôpital Broussais

Qui a bien voulu nous donner
ce sujet de thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé FIEHRER,

A Monsieur SAMAMA, Pharmacien-Chef de laboratoire à l'Hôpital Broussais

Qui nous aidèrent dans la rédaction de cette thèse.

MISE AU POINT SUR L'HEMOPHILIE "B"

=====

L'hémophilie B fait partie du cadre classique de l'hémophilie, telle que l'ont décrite il y a plus de 30 ans P.E. WEILL et P. CHEVALLIER.

De récentes et complexes recherches de laboratoire ont permis de faire un diagnostic différentiel entre ces deux affections dont les manifestations cliniques sont sensiblement identiques.

Une conséquence thérapeutique importante est l'effet correcteur plus durable des transfusions dans les cas d'hémophilie B.

P.E. WEILL signalait déjà des cas d'hémophilie considérablement améliorés par des injections de sérum. A la lumière des données actuelles, il est permis de penser qu'il s'agissait de cas d'hémophilies B.

Ce terme "Hémophilie B" n'est pas admis par tous les auteurs.

AGGELER de San Francisco se basant sur le trouble observé durant la première phase de la coagulation, la nomme :
"Plasma thrombo-plastin component - P.T.C. deficiency".

BIGGS et MAC FARLANE d'Oxford :

" Christmas Disease ", du nom du premier malade observé.

C'est KOLLER de Zurich qui appliqua le premier le terme d'hémophilie B qui fut repris en France par J.P. SOULLER, J. BERNARD, L. BEAUMONT.

Ce choix paraît le plus judicieux, l'hémophilie classique étant l'hémophilie A, et un troisième type ayant été décrit et mis en évidence par DRESKIN et ROSENTHAL : hémophilie C due à la défiance d'un autre facteur : P.T.A. ou Plasma thromboplastin antecédent

Le P.T.A. de Rosenthal ne serait peut être pas différent du facteur X très récemment décrit par KOLLER.

L'ETIOLOGIE de l'hémophilie classique fut bien étudiée, grâce à de célèbres familles d'hémophiles, par P.E. WEILL en particulier .

L'hémophilie est surtout une "maladie familiale, héréditaire".

Elle s'observe uniquement chez les individus mâles, elle est transmise selon le mode récessif par les femmes qui sont . . . phénotypiquement normales.

Un hémophile possède le chromosome sexuel normal Y et le chromosome anormal X' transmis par la conductrice.

L'affection a tendance à diminuer au cours des diverses générations.

On connaît d'autre part, la possibilité d'apparition soudaine d'hémophilie dans une famille jusque là

indemne.

Il s'agirait de variations de gènes par "mutation" disent les généticiens, sous diverses influences dont le déterminisme est inconnu.

Bien que les cas sporadiques soient plus fréquents dans l'hémophilie B, la notion de maladie familiale a été établie avec précision par KOLIER, HAGGELER et aucune autre étiologie n'a pu être admise jusqu'à présent.

N.B. - Des formes atténuées ont été observées chez des femmes.

CLINIQUE :

LES HÉMORRAGIES sont là aussi, le principal symptôme de la maladie.

Leur premier et principal caractère est, d'être "provoqués", P.E. WEILL .

Toutefois, la cause en est parfois si minime qu'elle peut passer inaperçue.

L'hémophile saigne "beaucoup, facilement et de partout" P. CHEVALLIER.

L'enfant hémophile saigne, non à sa naissance, mais dans les premières années de sa vie.

Une petite blessure, une extraction dentaire provoquent une hémorragie "incoercible, minime, mais continue, grave par sa durée". P. CHEVALLIER.

I - HÉMORRAGIES DES CAVITÉS NATURELLES.

Epistaxis qui peuvent être spontanées. Gingivorragies particulièrement à la chute de la première dentition.

Les hémorragies internes, hématuries, enterorragies, hématuries sont possibles et surviennent sans cause apparente.

Plus rares sont les hémorragies du tissu cellulaire interstitiel : hémorragie retro-orbitaire - du plancher buccal, de la base de la langue.

II - LES HÉMATOMES.

Ils naissent d'un rien, peuvent être spontanés, à début indolore, la douleur n'apparaissant qu'à partir

d'un certain volume.

Fréquemment intra-musculaires, il s'accompagnent quelquefois de température, de phénomènes nerveux, parasie, troubles de la sensibilité, dans le domaine du crural, pour l'hématome de Psoas, par exemple.

III - LES HEMARTHROSES.-

On connaît leur importance dans l'hémo-
philie classique : douleursuses, fébriles, leur répétition qui est la règle laisse le plus souvent des séquelles avec ankylose des articulations atteintes.

Elles sont pour ainsi dire spécifiques de la maladie .

Ces diverses hémorragiques ont tendance à la récurrence et suivent l'évolution générale de la maladie qui se fait par poussées.

a)- Périodes hémorragiques : 1ère et 3ème décades de la vie - printemps, été.

b)- Bonnes périodes où les malades peuvent faire des chutes sans grand dommage.

Hématologiquement :

L'étude comparative du temps de coagulation montre des oscillations importantes - il n'est jamais normal.

En conclusion : -A amélioration spontanée possible du temps de coagulation,

- Impossibilité de prévoir les périodes hémorragiques . En effet, la survenue d'hémorragies spontanées est possible avec un temps de coagulation meilleur.

EXAMEN DU SANG.

I - Sont normaux : L'examen des plaquettes (Nombre
(Morpho-
logie)

2 La rétraction du caillot,

: Le temps de Quick.

: Le dosage de la prothrombine
(Koller)

: le dosage de la convertine
(Keller)

: le dosage de la accelerine
(Owren)

Les tests vasculaires

: Signe du lacet) normaux
) également

: Temps de saignement)

II - Sont très anormaux

2 Les temps de coagulation

30° > T > plusieurs heures

3 La consommation de Prothrombine

III - Fait capital :

L'addition de sang normal à du sang d'hémophile corrige parfaitement le T.C. et la consommation de prothrombine.

Bien plus, le mélange à parties égales des sangs hémophile et normal a un pouvoir coagulant supérieur à celui des deux sangs.

(P. CHEVALLIER, FISHER, SAMAMA - Congrès d'Alger 1953).

IV - A noter que dans certains cas, on avait observé la présence d'anti coagulants circulant dans le sang d'hémophiles polytransfusés - présence attribuée par certains à une immunisation.

Dans ce cas, le plasma du malade allonge paradoxalement le temps de coagulation et trouble la consommation de prothrombine.

EN BREF :

On savait jusqu'à ces dernières années que le sang d'hémophile était déficient en A.H.G. et l'addition de sang normal corrigeait cette déficience, tandis que l'addition du sang d'hémophile était sans action *in vivo* et *in vitro*.

REMARQUES . =====

Le tableau précédent, trop schématique, ne rallie pas tous les suffrages.

Restent à préciser pour confirmer ou infirmer le tableau précédent.

Les théories (TOCANTINS, P. CHEVALLIER et FIEHRER) attribuant l'hémophilie à un excès d'anti-coagulant plutôt qu'à une déficience en un facteur tel ou tel.

Fait expérimental qui serait en accord avec cette théorie: la dilution au 1/2 du sang d'hémophile améliore son temps de coagulation (FIEHRER SAMAMA, Soc. Chim. Biol.).

Les expériences intéressantes, au sujet du rôle du Ca dans la coagulation normale et hémophilique (P. CHEVALLIER, GUILLOT, FIEHRER) ainsi d'ailleurs que l'effet curieux de l'injection in vivo de citrate de Na à l'hémophile (P. CHEVALLIER, GUILLOT, FIEHRER).

Enfin une place doit être réservée aux cas tout à fait intéressants d'anti-trombo plastino-génémie où si l'on admet la théorie de TOCANTINS, on pourrait parler d'hémophilie acquise.

Cependant, on avait signalé quelques faits expérimentaux que les théories précédentes étaient impuissantes à expliquer.

Citons spécialement :

PA LOSKI qui en 1947 constate que la transfusion d'un sang d'hémophile à un autre améliore le trouble de la coagulation de ce dernier.

KOLLER, KRUSI, LUCHINGER - 1950 - observent in vitro la correction croisée de 2 sangs d'hémophiles.

AGGELER - en 1952 - l'observation princeps de celui-ci montre chez un garçon de 16 ans considéré jusqu'alors comme hémophile avec un tableau clinique caractéristique que le trouble de la coagulation :

a) - était corrigé par le sang d'hémophile

b) - n'était pas corrigé par l'addition

d'A.H.G.

et ces auteurs démontrent la déficience en P.T.C. et étudient les propriétés comparées des 2 facteurs plasmatiques thrombo-plastiniques (ou peut être prothrombo-plastiniques). Aucune notion familiale ne fut relevée.

Des observations analogues furent rapportées par BIGGS, DOUGLAS, MAC FARLANE, DACIE, PITNEY, O'BRIEN et en particulier une observation très intéressante, celle de MAC FARLANE: celle de CHRISTMAS, qui fait nommer le facteur déficient en cause : CHRISTMAS FACTOR.

En France, J.P. SOULIER étudiant des sangs d'hémophile rapporte des faits similaires, ainsi que J.L. BEAU-MONT, A. CAYLA, H. DUPIN, J. BERNARD.

AGGELER propose le terme de Deuterohemophilie.

WIENER celui d'hémophilie I et II.

KOLLER Facteur VIII et IX.

SOULIER Les termes hémophilie A et B.

O B S E R V A T I O N S

POM... Gabriel 41 ans vient consulter à la Clinique des Maladies du sang pour Hémophilie, mineure, sporadique.

Aucun antécédent hémorragique dans la famille.

Père 79 ans n'a jamais été malade.

Mère 69 ans bien portante.

Oncle mort d'angine de poitrine.

Fille 5 ans en bonne santé.

Jamais dans la famille on a entendu parlé d'hémophilie.

Histoire de la maladie.

A 6 ans, une chute sur le genou provoque une hémarthrose.

Le malade est plâtré pour tumeur blanche.

Plus tard, de nouvelles hémorragies provoquent une arthropathie avec ankylose.

A 10 ans - hémarthroses du genou droit.

De 10 à 25 ans, série d'hémarthroses épaule, bras cheville avec quelques épistaxis.

A 25 ans, l'ablation d'un molaire provoque une hémorragie grave nécessitant une transfusion de sang frais (300 g).

Cette première transfusion faite avec le sang d'un donneur universel donne une forte réaction.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES.

(Examens non publiés, communication personnelle du Service CHEVALLIER par M. FIEHRER et SAMAMA).

Les sangs sont prélevés par ponction veineuse simultanée au malade et à un volontaire normal et on pratique divers mélanges.

I -- MELANGE DES SANGS.

POM...	3 cc	1 cc	1,5 cc	
Normal		2 cc	1,5 cc	3 cc
T.C. 37°	90'	25'	58'	10'
Con. Proth. (Technique QUICK modifiée)	15"	15"	13"5	60"

II -- MELANGE DES PLASMAS (9 parties de sang sur une
partie de sol. de WINTROKE desséchée).

Plasma POM...	0,5 cc	0,1 cc	0,2cc	0
Plasma Tem.	0	0,4 cc	0,3cc	0,5
Temps Howell	20'	6'	11'	2,30

Ces expériences démontrent déjà la présence d'anti-coagulant.

La consommation de prothrombiline en particulier n'est pas améliorée par l'addition de sang normal.

D'autre part :

Absence de correction avec le sérum ou le plasma adsorbé par $\text{SO}^+ \text{Ba}$.

a- Plasma POM...	0,5 cc	0,3 cc	0,3 cc	0,3cc
Ser. Normalvieilli		0,2		
M.Sérum + $\text{SO}^+ \text{Ba}$			0,2	
Plasma frais $\text{SO}^+ \text{Ba}$				0,2
Temps de Howell	36'	7'30	≥ 20'	7'20'

b- Pl. héroph. A	0,3			
Plasma POM...		0,3		
Plasma normal frais + $\text{SO}^+ \text{Ba}$	0,2	0,2		
Temps de Howell	3'	20'		

c- Plasma POM	0,5cc	0,1 cc		
Pl. Héroph. A		0,4 cc		0,5cc
Temps Howell	25'	25'		40'

Enfin, si le temps de HOWELL est peu modifié par l'addition au plasma du malade du plasma d'un hémophile par contre :

d - L'addition de la fraction I de Cohn ne corrige ni le temps de coagulation, ni la consommation de prothrombine.

Sg citraté	1 cc	1 cc
Eau		0,1
Sol. conc. de fraction I Cohn	0,1	
T.C.	19'	34'
C.P.	13"	14"5

Nous sommes donc en présence d'une diathèse hémorragique, mineure, non familiale, chez un homme de 41 ans, avec hémarthroses, hématomes, hématuries, et accidents hémorragiques assez espacés.

La présence d'anti-coagulant circulant depuis plus de six mois, ne permet pas d'affirmer avec certitude, la déficience en facteur B.

Nous sommes toutefois assurés qu'il ne s'agit pas d'une hémophilie A.

Remarques :

L'existence de ces anti-coagulants comme complication possible des transfusions répétées dans l'hémophilie pose la question thérapeutique, résolue différemment suivant les auteurs :

- de petites transfusions régulières (CHEVALLIER);
- de transfusions plus importantes réservées aux

périodes hémorragiques (J. BERNARD).

Dans l'état actuel de nos connaissances
il est difficile de la trancher d'une façon absolue.

Après un bref tableau comparatif entre les
hémophilies A, B; C, nous pouvons mettre en évidence par
une étude approfondie, le trouble apporté à la coagula-
tion en cas d'hémophile B.

HEMOPHILIE A.

- Maladie de Chauwitch
A.H.F. deficiency
- Facteur en cause
 - { glob. anti H.
 - { A.H.F.
 - { Facteur VIII
- Héritaire
 - se manifeste chez l'homme
 - Cas sporadiques
- Temps de coagulation + +
- Facteur non absorbé par $\text{So}^4 \text{ Ba} = \text{AL} (\text{OH})^3$
- Ne se trouve plus dans le sérum
précipité à 33 % $(\text{NH}^4)^2 \text{SO}^4$ à
satur. à 0° centig.

HEMOPHILIE B.

- Maladie de Christmas
P.T.C. Deficiency
- Facteur en cause
 - facteur IX
 - P.T.C.
 - Christmas Factor
- Héritaire
 - se manifeste chez l'homme
 - cas sporadiques
- Temps de coagulation +

- Facteur absorbé par $\text{So}^4 \text{ Ba AL (OH)}^3$
- Reste dans le sérum
précipité entre 33 et 50 % de $(\text{NH}^4)^2 \cdot \text{So}^4$

HEMOPHILE C.

- P.T.A. Deficiency
- Facteur en cause
P.T.A.
- Héritaire
se manifeste chez l'homme et la femme
- Temps de coagulation + (?)
- Facteur pas absorbé par $\text{So}^4 \text{ Ba - AL (OH)}^3$
- Reste dans le sérum
Précipité à 50% de $\text{NH } ^2 \text{ SO}^4$

ETUDE COMPLÉMENTAIRE.

Quatre observations rapportées par : M. VERSTRA.
 CTE, J. VANDENBROUCKE.

1°)- T.C. (Lee White)	30'40' N. de 6'	8'	17'	15'
2°)- Temps de Howell	4' 84 N. 2'20	2'58 2'04	5'17 2'10	7'22 3'15
3°)- Test de sensib. du plasma à 1' Héparine (1,25)	19'30 N. 5'30	18'31 7'47	18'30 12'	30'43 13'
4°)- Consommation Proth. ds Ser. 4 h. après la coagulation	20"8 N. plus de 35"		20"4	21"

Les faits essentiels sont donc :

- d'une part l'allongement du T.C.
- d'autre part, la mauvaise utilisation de la prothrombine.

Correction apportée au T.C. dans les diverses
 hémophilies par :

	A	B	C
Sang total.	+	+	+
Serum vieilli	0	+	+
Plasma boeuf	++	+	+
PL. boeuf Sol Ba	+	0	+
Fraction I de Cohn	++	-	-
Fraction III et IV 1		++	++

Il est toutefois nécessaire de souligner que
 les résultats obtenus en pratique sont souvent paradoxaux

et cadrent plus ou moins bien avec ce schéma théorique.

C'est ainsi par exemple qu'il suffit de diluer le sang avec un peu d'eau pour raccourcir le T.C. par un mécanisme inconnu.

Il est nécessaire pour établir le diagnostic différentiel certain, de vérifier la correction du trouble de la K sur des examens plus précis que le temps de coagulation en particulier en étudiant la consommation de prothrombine et le T.G.T. (Thromboplastin generation Test) et le dosage des facteurs anti-hémophiliques A et B (SOULIER-LARRIERU). Le sang (5)

Le mélange des sangs d'hémophile déjà classés et la correction par la fraction de Cohn semblent à préférer aux techniques de correction utilisant le plasma SO⁴ Ba ou le sérum vieilli

En particulier, il existe le plus souvent une discordance déjà soulignée par divers auteurs entre l'effet correcteur du sérum d'une part sur le T.C. d'autre part sur le test de cons. Prothrombine

ETUDE DE LA FORMATION DE THROMBOPLASTINE-PLASMATIQUE

Technique de BIGGS et MAC FARLANE.

On met à incuber à 37°

- suspension plaquettaire,
- plasma frais So⁴ Ba dilué au 1/5 (Fact. V et A.H.G.)
- Sérum vieux de 24 h. dilué au 1/10 (Fact. VIII P.T.C.
P.T.A.)
- Solution Ca CL₂.

Cette mixture renferme tous les éléments nécessaires à la génèse de la thromboplastine active.

En testant toutes les minutes ce mélange vis à vis d'un substrat renfermant prothrombine + fibrinogène ou même d'un plasma normal déplaquettisé, on pourra évaluer la vitesse avec laquelle se forme cette thromboplastine et l'activité de cette dernière.

Normalement l'activité maxima correspondant à un temps de coagulation du substrat de 12" environ est atteinte en 3 à 5'.

A ce moment là on peut bloquer la réaction à ce stade correspondant à une thromboplastine d'activité maxima en plongeant le mélange dans la glace et différentes dilutions dans l'eau de ce mélange permettant de l'exprimer en % d'activité normale.

Dans le cas de T.C.T. anormal il faudra dans une deuxième étape substituer successivement à chacun des 3 réactifs A, B, C, le réactif homologue témoin pour connaître l'origine du trouble de ce test.

Cette étude permettra le diag différentiel des hémophiles A, B, C et fera la preuve éventuelle de l'existence d'anticoagulant; en bref renseignera sur l'activité thromoplastinique potentielle d'un sang.

Cette épreuve associée au dosage des facteurs V - VII et de la prothrombine permet une étude complète des facteurs de la coagulation connus jusqu'à ce jour.

Dans l'hémophilie A.

Formation plus lente que chez les sujets normaux et quantité totale de thromoplastine formée inférieure au taux normal.

T.G.T.

110

Chez un sujet normal

100

et dans quelques cas d'hémophilie A.

Reactifs

I- suspension thrombocytes

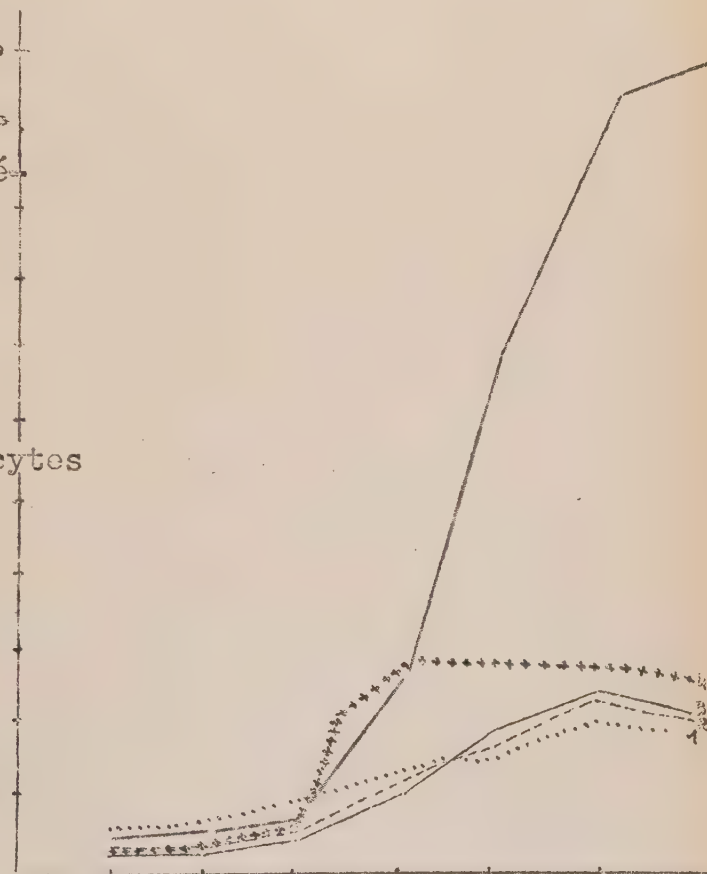
50

II- Facteur V

III- G L. A.H.

IV - Serum source de
F. VII IX X

10



Thromboplastine plasmatique
en Y après incubation des
réactifs à 37° pendant

	1 m	2'	3'	4'	5'	6'	7'
N.	2,5%	32	4,8	20	70	107	112%
Hémophilies A	3,4%	5,2	6,6	8	88	10,8	10,4%
	2	2	3	8	11	14	11%
	2	2	3	8	11	14	11%
	2	3,5	5	15	20	175	16%

Il suffit de remplacer la fraction du plasma contenant la globuline anti-hémophilique du malade par la même fraction du plasma normal pour obtenir une normalisation du T.G.T. (Thromboplastin Generation Test).

Tous les réactifs proviennent des hémophilies A, exception faite de la globuline anti-hémophilique.

Si le fait de substituer cette fraction du plasma normalise la formation de thromboplastine, il ressort donc que les thrombocytes, les facteurs V, VII et IX sont normaux dans l'hémophilie A.

Hémophilie B-T.G.T.

4 cas étudiés par : M. VERSTRAIT, J. VANDENBROCKE

Etude de la formation de thromboplastine plasm. dans
l'hémophilie type B.

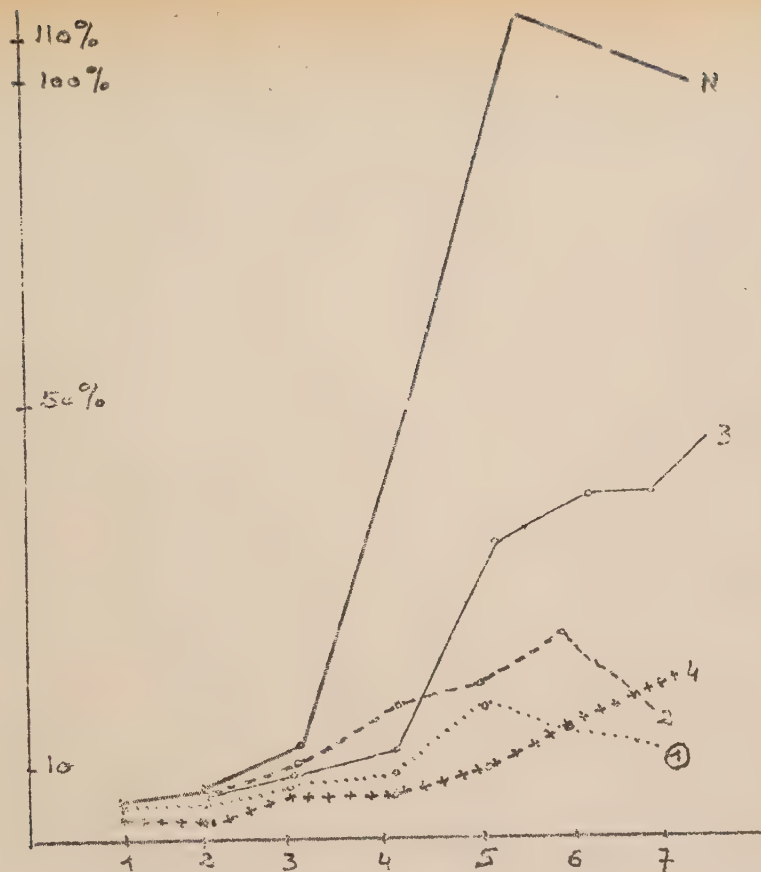
Réactifs

• thrombocytes

• facteur V

• glob. anti. H.

• sérum



Thromboplastine plasme en % après

incubation des réactifs à 37 pendant : 1-2-3-4-5-6-7 min.

N	2,5	3	10	55	115	98	98
Hem.B 1	2,5	2,5	3,5	4,5	15	13,5	11,5
2	3,5	8	13	16	21,5	10	9
3	2,5	3,5	5,5	3,5	41	41	48
4	2	2	8	3,5	5	11	15

Il y a donc un retard considérable dans la formation de thromboplastine comme dans hémophilie A.

En opposition avec celle-ci la globuline anti-hémophilique est normale, ce que l'on peut prouver en remplaçant la globuline anti-hémophilique du malade par la même fraction provenant d'un sérum normal, on observe le même retard à la formation de thromboplastine.

De même, le fait que la globuline anti-hémophilique de ces quatre malades normalise la formation de thromboplastine dans le cas d'hémophilie A prouve que cette fraction du plasma est normale.

Formation de la thromboplastine plasmatique dans les hémophilies A et B et dans l'hémophilie A avec la globuline anti-hémophilique d'un hémophile B.

Réactifs: thromboplastine en % après incubation des réactifs pendant :

	1m	2m	3m	4m	5m	6m
1- thrombocytes hém. A	2	4	65	90	82	65
facteur V " A						
glob. anti H. " B						
sérum " A						
2- Tous les réactifs h.A	2	2,5	2	4	4	5
3- " " " B	2,5	4	3	4,5	14	13

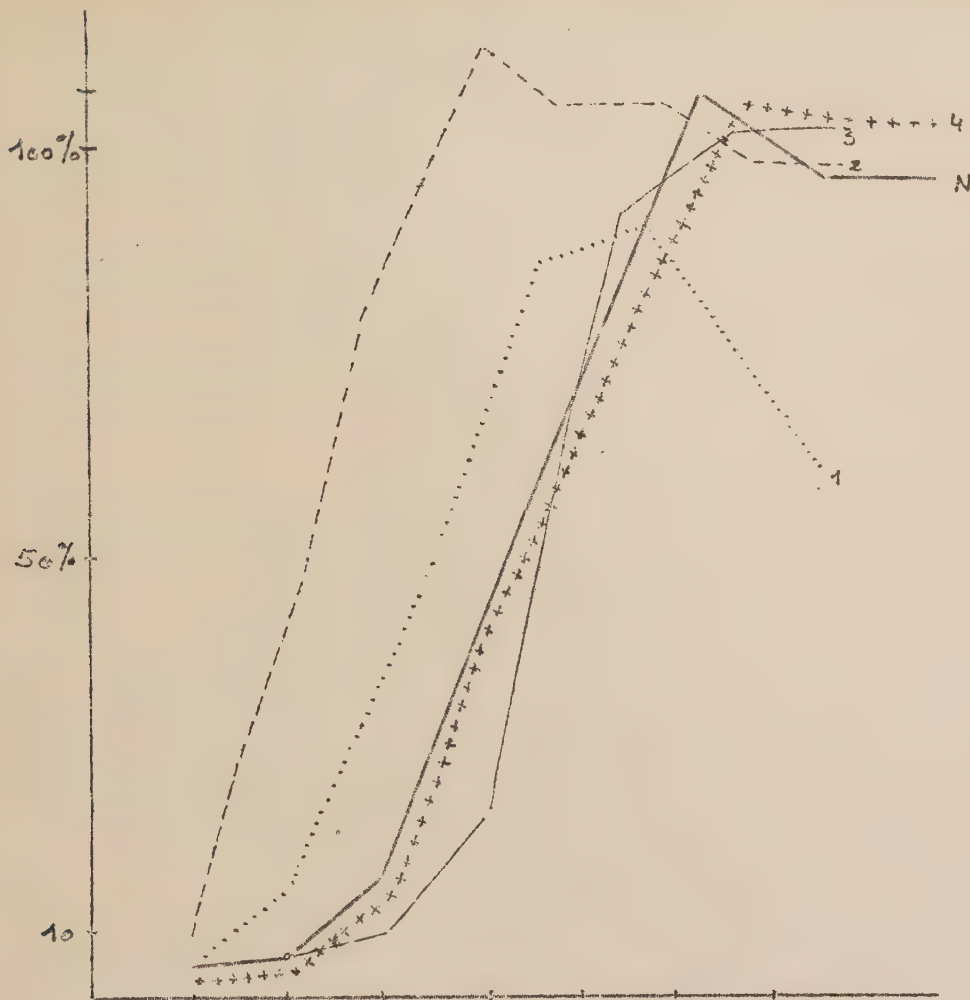
Les thrombocytes, le facteur V, la globuline anti-hémophilique sont donc normaux dans l'hémophilie B

En remplaçant le sérum des hémophilies B par du sérum normal, on obtient une normalisation complète du T.G.T.

Thromboplastine plasmatique en % après incubation des réactifs à 37° pendant :

	1m	2m	3m	4m	5m	6m	7m
Réactifs:	1-	4	14	42	80	88	80 55
Ceux d'l hémop. B, sauf le sérum normal.	2 -	5	80	135	110	110	100 100
	3 -	3	3	6	20	90	110 112
	4 -	12	3	10	55	115	110 112

Le facteur faisant défaut est donc un facteur sérique.



On peut encore démontrer la présence des facteurs V et VII chez nos malades par le T.G.T.

Il suffit de mettre la fraction plasmatiche précipitée à 50% (facteur V) du sérum des malades en présence de réactifs normaux, ou d'ajouter du sérum d'hémophiles B au sérum pauvre en facteur VII (traitt. dicoumarolé).

Formation de thromboplastine plasmatiche dans l'hémo-

philie B. - Facteur V du plasma hémph. B

Facteur VII du sérum " B

Thromboplastine plasmatique en % après incubation
des réactifs à 37° pendant :

	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'
1° Réactifs normaux mais facteur V hémoph. B	8	9	74	74	80	99	100
2° Réactifs d'un plasma pendant traité au tro- mexan	2,5	2	2,5	4	3	4	6
3° Réactif mais mélange à 50% sérum hémoph. B + sérum traité tromexan	2,5	3	13	67	72	87	88

Ces résultats confirment les dosages directs
d'accélélerine et de convertine.

On connaît peu jusqu'à présent le facteur X décrit
par ROSENTHAL.

Pour démontrer sa présence dans le sérum des
hémophiles B, il faudrait que le sérum de ces derniers
corrige le défaut de coagulation d'un hémophile du type C.

A défaut de ce sérum, il faut recourir à cer-
taines différences de propriétés entre les facteurs IX
et X.

Selon ROSENTHAL le SO_4 Ba absorberait le fac-
teur IX mais n'aurait aucune action sur le P.T.A.

Si le sérum normal traité par SO_4 Ba mélangé
au sang des hémophiles B raccourcit les temps du T.G.T.
c'est qu'il apporte au système coagulant un nouvel
élément faisant défaut dans l'hémoph. B. Le SO_4 Ba
absorbe les facteurs VII et IX et la prothrombine ré-
siduelle, l'agent en cause pourrait être le troisième
facteur sérique de la coagulation le facteur X.

Formation de la thromboplastine avec du sérum normal, sérum hémoph. B et leur mélange à 50% ainsi qu'avec du sérum SO_4 Ba et le mélange sérum SO_4 Ba - sérum hémoph. B.

Réactifs thrombocytes - fact. V - Glob. anti-H.

Thromboplastine plasmique en % après incubation des réactifs à 37° pendant :

	1 ^o	2 ^o	3 ^o	4 ^o	5 ^o	6 ^o	7 ^o
1°)- Sérum N	2,5	4	44	96	80	80	80
2°)- " Hémph. B	2,5	3	4	15	17	20,5	16
3°)- Mélange 50% des 2 premiers	3	19	61	110	102	85	85
4°)- Sérum N. SO_4 Ba	2,5	2,5	3	3	2,5	3	3,5
5°)- Sérum N SO_4 Ba Sérum Hémph. B 50%	2	2	2	2,5	3	2,5	3,5

Le sérum N traité par SO_4 Ba conserve donc une teneur normale en facteur X et n'accélère donc pas la formation de la thromboplastine dans l'hémophilie B. On peut en conclure que le taux du facteur X est normal dans l'Hémophilie B.

PROPRIÉTÉS DU FACTEUR IX.

Afin de diagnostiquer les différentes diathèses hémorragiques, il est important de connaître certaines propriétés physico-chimiques des facteurs en cause. Pour contrôler la présence ou l'activité du facteur IX, le principe demeure le même.

Tous les réactifs intervenant dans la formation de thromboplastine proviennent d'un plasma normal, à l'exception du sérum qui est un mélange de sérum d'hémophile B et de sérum ou de substance à tester pour son activité en facteur IX.

Tous les autres facteurs sériques se trouvent en effet dans le sérum d'hémophiles B.

I - THERMOLABILITÉ DU FACTEUR IX.-

Du sérum frais centrifugé est placé à 37° pendant 24 h.

On chauffe divers échantillons de ce sérum à la température x.

D'autres facteurs que le facteur IX peuvent être détruits également et peuvent retarder la formation de thromboplastine.

La façon de procéder avec du sérum chauffé et du sérum d'hémophile B évite ce défaut de spécificité.

Réactifs (thrombocytes - Fact. V - A.H.G.) normaux.

Thromboplastine plasmatine en % après incubation des réactifs à 37° pendant :

	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'
1°)- Sérum normal.	3	5	25	80	105	105	100
2°)- " Hémoph.B	2	2,5	3	4	7	8	12
3°)- " normal.							
45° c/10'	4	18	72	80	90	90	96
50° c/10'	2,5	3	13	32	25	25	25
55° c/10'	2	2	2	2,5	3	2,5	3
60° c/10'	2	2	3	2	2	2	2

Réactifs : (thrombocytes - fact. V - glob. anti-hémoph.) N

Mélange à parties égales :

Sérum hémoph. B							
+ " normal	=	4	14	70	100	101	93 86

Sérum hémoph.B
+ " normal chauffé=

45°c/10'	3	12	48	75	96	88	80
50°c/10'	3	3	3	4	38	65	48
55°c/10'	2	3,5	3	15	20	13,5	12
60°c/10'	2	2	3	4	5	8	9

Le chauffage à 45° pendant dix minutes n'altère aucun facteur sérique de la coagulation.

Il n'en est plus de même à 50° puisque la thromboplastine se forme plus lentement.

Le facteur IX est cependant moins thermolabile que d'autres facteurs sériques, car le même sérum mélangé au sérum d'hémophiles B donne des temps plus courts que seul.

A 55° une partie du facteur IX est détruite,

A 60° il est détruit complètement.

II. - ABSORPTION DU FACTEUR IX PAR $SO_4^{+} Ba$ $Al(OH)_3$

et par les filtres Seitz.

Certaines protéines intervenant dans la coagulation ont la propriété d'être retenues par les filtres Seitz et différents sels inorganiques.

Réactifs (Thrombocytes, Facteur V - glob. anti H) plasma normal.

Thromboplastine en % après incubation à 37° des réactifs pendant :

	1'	2'	3'	4'	5'	6'
1°) - Sérum hémoph.B	3	3	3	4	7	11
2°) - Sérum traité par $Al(OH)_3$	3	3	2,5	3	3,5	3,5
3°) - 50% Sérum hémoph.B 50% + $Al(OH)_3$	3	3	4	10	7,5	10
4°) - Sérum filtré sur filtre Seitz 20%	3	7	36	60	56	60
5°) - 50% sérum hém.B 50% " Seitz 20%	3	4	17	25	20	22

Le sérum normal ne parvient plus à normaliser le T.G.T. d'un hémophilé B après traitt. par $Al(OH)_3$. ou filtration sur filtre Seitz à 20% asbeste.

III. FRACTIONNEMENT DU SÉRUM PAR $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$

Du sérum frais provenant d'un individu normal est traité 12 h. après la K par différentes concentrations de $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$.

Réactifs (thrombocytes - Facteur V - Gl. anti-H.) N .

Thromboplastine plasmatique en % après incubation des réactifs à 37° pendant :

	1'	2'	3'	4'	5'	6'
1°) - Sérum normal	4	6	12	22	60	95
2°) - " hem. B	3	3	3	4	4	5
3°) - " normal						
40% $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$	2	2	3	3	4,5	16
45% "	2	2	3	15	65	65
47,5% "	2	3	10	53	65	80
50% "	2	2	3	5	21,5	55
4°) - Sérum hem. B						
50% " 40% $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$	2	2	3	4,5	7,5	7 5
45% "	2	3	8,5	26	25	25 39,5
47,5% "	3	6	20	79	60	28 30
50% "	3	6	18	30	36	36 38

Le précipité obtenu à 47,5% de $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ a sat. à 0.C. à la plus grande activité en facteur IX.

IV.- PREPARATION DU FACTEUR IX.-

Technique de Van Creweld.

Serum normal chauffé pendant 5' à 50°C pour
inactiver les restes de - prothrombine
- convertine
- accellerine

on absorber le facteur IX sur $\text{SO}_4 \text{ Ba}$. Ce dernier est rincé
avec $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ à 1%.

Le facteur IX est élué avec du citrate de soude
à 5%, dialysé avec du sérum à + 2°C. L'éluat garde son
activité pendant plusieurs semaines à -30°C.

V.- NORMALISATION DE LA FRACTION DE THROMBOPLASTINE

PLASMATIQUE DANS HÉMOPHILIE B : par le sérum normal

par la prép. de fact. IX

Réactifs

Thromboplastine

	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'
1°)- Serum hé oph.B	2	2	2	3	3	3	18
2°)- 50% Sérum Hem.B + " " " " " "	3	4	23	80	72	94	76
3°)- 50% sérum Hem.B + 50% prép.fact. IX	3	9	18	64	99	106	101

VI.- PRESENCE DU FACTEUR IX DANS CERTAINES FRACTIONS

PLASMATIQUES.-

La fraction I de Cohn obtenue par fractionnement du plasma par l'alcool à froid comprend le fibrinogène, la globuline anti-hémophile.

Ces préparations permettent de poser le

diagnostic d'hémophilie en étudiant le temps de recalcification d'un mélange de plasma à étudier et d'une solution de fibrinogène.

Le temps de récalcification du plasma hémophile A est normalisé à 1/10 de son volume par la fraction I.

Le temps de récalcification du plasma d'un hémophile B + fraction I de Cohn reste prolongé. Donc aucune incidence thérapeutique. Le facteur IX se trouverait dans la fraction III et IV, il migre avec les β_2 globulines.

VII. - PRESENCE DU FACTEUR IX dans le sérum normal conservé à 20°C

Le facteur IX ne disparaît pas du sérum conservé à 20°C .

Le traitement de hémophilie B peut donc se faire par du sérum congelé, actif pendant des mois.

Le sérum lyophilisé et conservé à la température ordinaire est inactif.

Caractéristiques biophysiques du facteur IX suivant les différents auteurs:

Whit et alii -

- Facteur IX adsorbé par les sels inorganiques qui absorbent la prothrombine.

- Présent dans le sérum normal,

- Thermos table,

- Présent dans le sérum Hem. A

Thrombocyto-pénique

Dicoumarolé

~ Présent dans la fraction III et IV/I du plasma,

Biggs et alü

~ Facteur absorbé par $Al(OH)_3$

et retenu par filtres Seitz

~ Présent dans le sérum normal

~ Détruit à 56/10'

~ Présent dans le sérum Hem. A

~ Présent habituellement dans le sérum Dicoumarolé.

~ Précipité entre 33 et 50% de $(NH_4)_2 SO_4$

VANDEMBROUCKE.

~ Facteur absorbé par $SO_4 Ba$ $Al(OH)_3$

~ filtres Seitz à 20%

~ Présent dans le sérum normal frais conservé à -20°C.

~ En partie détruit à 56/10'

~ Présent dans le sérum hem. A

~ Rarement présent dans le sérum Dicoumarolé

~ Maximum de précipitation vers 47,5° de $(NH_4)_2 SO_4$ sat. OC

DISCUSSION

Les cas d'hémophilie B ne sont pas des plus fréquents. 10 cas sur 50 malades hémophiles connus furent décrits par BIGGS, KOLLER, AGGELER, SCHULMAN.

Donc proportion de 1/5. Elle serait de 1/8 pour d'autres auteurs.

Sur l'ensemble des diathèses hémorragiques, l'hémophilie est une maladie assez rare, 1 cas sur 80.

On considère que 2 personnes sur 100.000 sont atteintes d'hémophilie.

Il semble d'après les cas décrits, que les formes sporadiques ont plus de chance d'être des hémophilies B.

Après la découverte du facteur IX, on a rapproché ce dernier du Fact. VII ou convertine. Ils ont des propriétés communes : adsorption par les sels inorganiques filtres Seitz. Ils sont présents dans le sérum, ne s'altèrent pas à l'état congelé.

Mais le temps de QUICK est normal dans l'hémophilie B, c'est à dire que l'action de la thromboplastine de cerveau s'exerce en l'absence de facteur IX, mais la présence du facteur VII est indispensable.

Enfin le fait que la formation de thromboplastine n'est pas seulement ralentie, mais que la quantité finale reste vers 20% de la normale semble indiquer que le facteur IX n'est pas un simple accélérateur de la formation de thromboplastine.

Notons enfin que la classification actuelle entre les deux hémophilies A et B, correspond à l'état de nos connaissances et peut n'être que provisoire.

Des cas d'association entre les deux ont par ailleurs été signalés par T.F. HILL et R.J. SPEER.

C O N C L U S I O N S

1°) La conception classique de la coagulation doit être modifiée, en tenant compte, au même titre que des facteurs anti-hémophilique et plaquettaire, des facteurs B et C dans la formation de la thromboplastine plasmatique.

2°) La classification des hémophilies en A, B, et C, est encore incomplètement établie; en effet du point de vue physico-chimique, les facteurs en cause sont loin d'être connus avec certitude (problème des facteurs B et C, se trouvant tous deux dans la fraction III et IV de Cohn et migrant tous deux dans les β_2 globulines).

Il restera donc à faire la preuve dans les années à venir que le diagnostic d'hémophilie A ou B en particulier, ne varie pas, au cours du temps chez un même sujet, et les observations de déficience simultanée des deux facteurs, sont bien embarrassantes à ce sujet.

Si du point de vue clinique, il n'existe entre les deux hémophilies aucune différence essentielle, cette distinction se justifie par contre quant au traitement.

3°) En effet, conséquence très importante du diagnostic différentiel.

L'action des transfusions dans la déficience en facteur B, a été plus prolongée, du double point de vue, hémostatique et trouble de la coagulation, que

dans l'hémophilie classique.

AGGELER, WHITE et COHN donnent des chiffres de 3 jours, pour la correction du trouble de la coagulation chez l'hémophile A, pour trois semaines chez l'hémophile B, dans la déficience en P.T.C.

Cette double action a deux conséquences :

- a)- le temps de coagulation peut être trouvé normal plusieurs semaines après une transfusion, chez un sujet présumé hémophile.
- b)- le trouble de la coagulation de l'hémophilie B, est plus accessible au traitement palliatif que celui de l'hémophilie classique.

Vu , le Président de Thèse

Professeur CHEVALLIER

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

L. BILLET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

- 1 -- P.E. WEILL -- L'hémophilie

- 2 -- A. FICHRER -- Notions récentes sur l'hémophilie et h'hémogénie.

- 3 -- AGGELIER P.M. -- White S.G. Olendennig M.B.

Page E.P. -- Leake T.B. and Bates G.

Plasma thromboplastin component P.T.C.

Deficiency a new disease resembling hemophilia

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1952 -- 79 -- 692

- 4 -- BIGGS R. DOUGLAS A.F. MAC FARLANE R.G. DACIE J.V. VITNEY W.R. MEREKEY C. and O'BRIEN J.R. -- Christmas Disease

B. Med. J. dec. 1952 -- 1378
27 --

- 5 -- J.P. SOULIER -- J.M. LARRIEU -- Le Sang- 1953 -- 225
Nouvelle méthode de diagnostic de l'hémophilie.
Dosage des facteurs anti-hémophilique A et B

- 6 -- J.L. BEAUMONT A. CAYLA H. DUPIN J. BERNARD

Syndrome Hémorragique congénital dû au défaut d'un facteur plasmatique prothromboplastique différent du facteur anti-hémophilique classique (hémophilie B).

- 7 -- R. BIGGS -- DOUGLAS A.S.

The thromboplastin generation Test
J. Clin. Path. 6-23 1953

8 - WHITE S.G. AGGELER P.M. GLENDENING M.B.

Plasma thromboplastin component
P.T.C.

A hitherto unrecognized blood
coagulation factor -
Case report of P.T.C. Déficiency
Blood 1953 8 101

9 - VAN CREFELD - PAULSSEN

Hemorragische diathese door
ontbreken van de Christmas Factor

Ned. T. v. gen. 97 III4 1953

10 - VERSTRAETE M. VAN DEN BROUCKE J.

Etude sur l'hémophilie

Présentation de quatre nouveaux
cas d'hémophilie B

Revue Belge de Path. et de Med.
Exp. 4 209 1954.

11 - HILL J.M. and JOHN H. FERGUSON

Combined hemophilia and P.T.C.
Déficiency
Blood 1955 - 357 4

12 - Plasma thromboplastin - Antécédent P.T.A.

Déficiency - clinical - Coagu-
lation thérapeutic and hereditary
aspects of a New hemophilia
Like Disease.

Robert L. ROSENTHAL - C. HERMAN
DRESKIN and NATHAN ROSENTHAL.

13 - ROSENTHAL R.L. DRESKIN O.H. ROSENTHAL N.

New hemophilia like Disease caused
by deficiency of a kind plasma
thromboplastin factor -
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1953
445 - 82

14 - PAVLOSKY A. - Vascular factors in hémophilia
Acta Haemat 1950 3 65

15 - OWREN P.A. - The coagulation of blood -
Investigation on a new clott
ing Factor -
Act Med. Scand suppl. 194 - 1-
1947.

16 - Pseudo hémoph., acquise due à la présence
d'un inhibiteur du fact. anti
hemoph.

R. MASSINE - Communication à la Soc. belge
de Med. Int. le 18. XII -
1954.

17 - A.J. QUICK - Anti-thromboplastinogénémie
acquise.

The journal of laboratory and
clinical medecine.

18 - LEWISS and FERGUSSEN -
Proc. soc. exp. biol. New York
1953.

19 - J.P. SOULIER - J.M. LARRIEU
New E. Journal Med. 1953
249 547

